

FR 2500751 (1)  
A61K31/195-C07C101/447-

-2- BASIC DOC. -  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

C07C101/447

N° de publication :  
utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 500 751

A1

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 81 03932

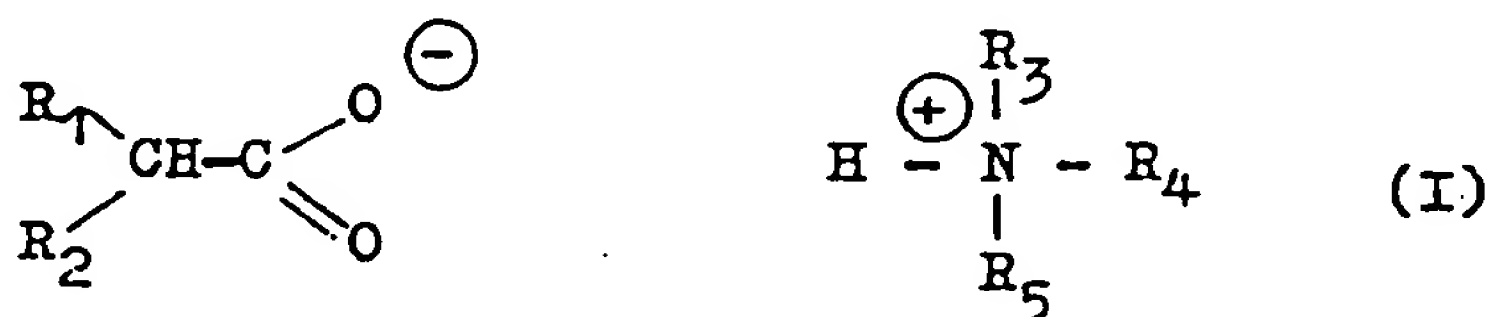
- 
- (54) Compositions pharmaceutiques anti-inflammatoires topiques à base de sels d'acides carboxyliques, nouveaux sels d'acides carboxyliques et leur préparation.
- (51) Classification internationale (Int. Cl. 9). A 61 K 31/205 // C 07 C 59/64, 87/30, 101/447; C 07 D 209/28.
- (22) Date de dépôt..... 27 février 1981.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée :
- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 35 du 3-9-1982.
- 
- (71) Déposant : ECKERT Theodor, résidant en RFA.
- (72) Invention de :
- (73) Titulaire : CIBA-GEIGY AG.
- (74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,  
26, avenue Kléber, 75116 Paris.

---

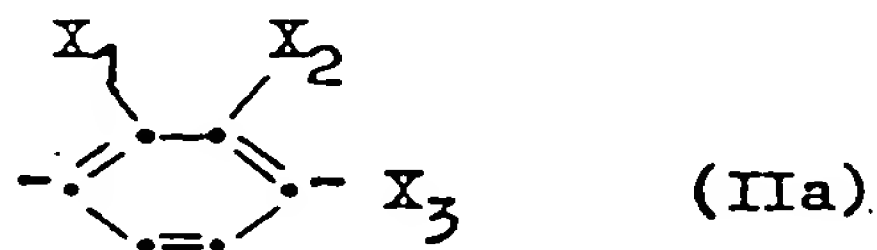
2° demande divisionnaire déposée le 9 octobre 1981, n° 81 19.055.

La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques contenant des sels d'acides carboxyliques en tant que substances actives, à de nouveaux sels d'acides carboxyliques et à leur préparation.

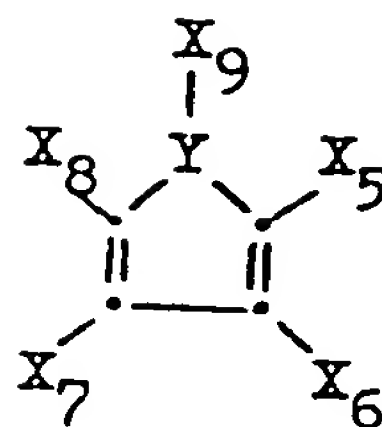
Les compositions pharmaceutiques topiques selon l'invention contiennent des sels d'acides carboxyliques, en particulier des composés répondant à la formule



dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule



$\text{X}_1$  et  $\text{X}_2$  représentent des atomes d'hydrogène et  $\text{X}_3$  un groupe isobutyle ou bien  $\text{X}_1$  et  $\text{X}_3$  représentent des atomes d'hydrogène et  $\text{X}_2$  un groupe benzoyle ou bien  $\text{X}_1$  représente l'hydrogène,  $\text{X}_2$  le chlore et  $\text{X}_3$  un groupe 3-pyrroline-1-yle ou bien encore  $\text{X}_1$  représente l'hydrogène,  $\text{X}_2$  un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-\text{X}_4$  et  $\text{X}_3$  et  $\text{X}_4$  représentent ensemble une liaison, et  $\text{R}_2$  représente dans tous les cas un groupe méthyle, ou bien encore  $\text{X}_2$  et  $\text{X}_3$  représentent des atomes d'hydrogène et  $\text{X}_1$  un groupe 2,6-dichloranilino et  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène, ou bien encore  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule



(IIb)

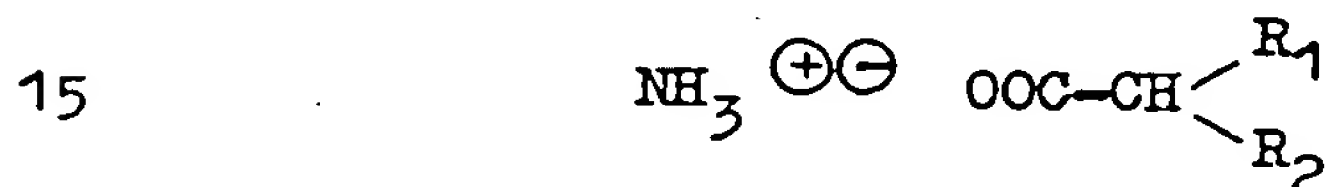
5 dans laquelle  $X_5$  représente la liaison commune avec le  
 groupe méthine de la formule I,  $X_6$  et  $X_7$  représentent  
 des atomes d'hydrogène,  $X_8$  représente un groupe p-  
 10 méthylbenzoyl, Y un atome d'azote et  $X_9$  un groupe  
 méthyle ou bien encore  $X_5$  représente un groupe méthyle,  
 $X_6$  représente une liaison commune avec le groupe méthine  
 de la formule I,  $X_7$  représente un groupe de formule  
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-X_{10}$ ,  $X_8$  et  $X_{10}$  représentent ensemble  
 15 une liaison, Y un atome d'azote et  $X_9$  un groupe p-  
 chlorobenzoyl, ou bien encore  $X_5$  représente un groupe  
 méthyle,  $X_6$  la liaison commune avec le groupe méthine  
 de la formule I,  $X_7$  un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{F})-\text{CH}=\text{CH}-X_{11}$ ,  
 $X_8$  et  $X_{11}$  représentent, ensemble, une liaison,  
 20 Y représente un atome de carbone et  $X_9$  un groupe (p-  
 méthane-sulfinylphényl)-méthylène et  $R_2$  représente  
 dans tous les cas un atome d'hydrogène, et  $R_3$ ,  $R_4$  et  
 $R_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des  
 autres, un atome d'hydrogène ou un radical aliphatique  
 25 ou bien deux des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent,  
 ensemble, un radical aliphatique divalent substitué ou  
 non ou interrompu par des ponts aza, oxa ou thia,  
 étant spécifié que l'un au moins des symboles  $R_3$ ,  $R_4$   
 et  $R_5$  a une signification autre que l'hydrogène, le  
 30 cas échéant à l'état d'un isomère,  
 avec les produits auxiliaires et/ou additifs usuels  
 pour l'usage topique.

L'invention comprend également l'utilisation des composés de formule I en tant qu'agents anti-

inflammatoires et/ou analgésiques topiques, des nouveaux composés de formule I et des procédés pour leur préparation.

5 On désigne sous le nom de compositions pharmaceutiques topiques en particulier des compositions dans lesquelles la substance active est sous une forme résorbable par la peau, accompagnée par exemple des produits auxiliaires et/ou additifs usuels pour l'usage topique.

10 Lorsqu'on parle d'un radical aliphatique  $R_3$ ,  $R_4$  ou  $R_5$ , il s'agit en premier lieu d'un groupe alkyle inférieur non substitué ou éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe de formule



ou un groupe hydroxy. Ces radicaux sont par exemple des groupes alkyles inférieurs, aminoalkyles inférieurs, hydroxyalkyles inférieurs ou oligo-hydroxy-alkyles inférieurs.

20 Lorsqu'on parle d'un radical aliphatique divalent, il s'agit par exemple d'un radical alkylène contenant de 4 à 7 chaînons, et un radical aliphatique divalent éventuellement interrompu par un substituant aza ou oxa ou thia est par exemple un groupe 3-aza-, 25 3-oxa- ou 3-thia-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, le groupe aza pouvant être substitué par exemple par un groupe alkyle inférieur.

30 Dans tout ce qui précède et dans tout ce qui suit, l'expression "inférieur" appliquée à des radicaux et composés organiques, désigne de préférence ceux qui contiennent jusqu'à 7 et surtout jusqu'à 4 atomes de carbone inclus.

Les définitions générales utilisées dans la présente demande ont en premier lieu les significations suivantes :

5 un groupe alkyle inférieur désigne par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle ou tert.-butyle et comprend en outre les groupes pentyle, hexyle ou heptyle correspondants.

10 Un groupe aminoalkyle inférieur est en premier lieu un groupe aminométhyle, 2-aminoalkyle, 3-aminopropyle ou 4-aminobutyle.

15 Un groupe hydroxyalkyle inférieur contient plus particulièrement un groupe hydroxy et consiste par exemple en un groupe hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2- ou 3-hydroxypropyle ou 2-, 3- ou 4-hydroxybutyle.

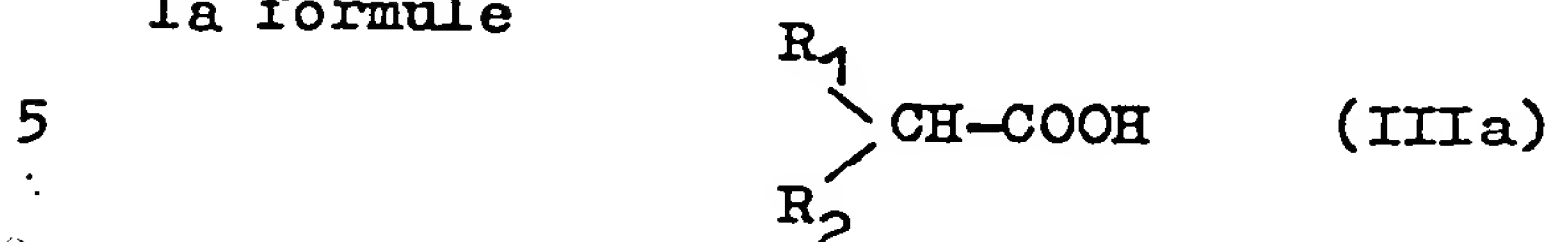
20 Un groupe oligo-hydroxy-alkyle inférieur contient au moins deux groupes hydroxy et consiste par exemple en un groupe 1,2-dihydroxyéthyle, 2,3-di- ou 1,2,3-trihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou plus spécialement le groupe 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyle dérivant de la D-glucamine, et également les groupes di-(hydroxyméthyl)-méthyle, tri-(hydroxyméthyl)-méthyle ou 2-(dihydroxyméthyl)-éthyle.

25 Un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons consiste en premier lieu en un groupe 1,4-butylène, 1,5-pentylène, 1,6-hexylène ou 1,7-heptylène.

30 Un groupe 3-aza-, 3-oxa- ou 3-thia-alkylène inférieur contenant de 3 à 7 chaînons consiste en premier lieu en un groupe 3-aza-, 3-N-(alkyle inférieur)-aza-, par exemple 3-N-méthyl-aza-, ou encore 3-oxa- ou 3-thia-1,5-pentylène, avec les dérivés correspon-

dants des groupes butylène, hexylène ou heptylène.

On connaît déjà les composés répondant à la formule



ou des sels de ces composés. Ces composés et leurs sels de base sont utilisés par exemple comme anti-inflammatoires non-stéroïdaux dans le traitement des processus inflammatoires. Cependant, les compositions pharmaceutiques contenant ces substances actives sont administrées principalement par voie orale, ou encore par voie entérale ou parentérale et on a constaté à l'administration des effets secondaires, surtout dans la voie gastro-intestinale, et par exemple des formations d'ulcères sur les muqueuses de la voie gastro-intestinale. Le but recherché au traitement de différentes formes de maladies inflammatoires, en particulier du "rhumatisme des parties molles" consiste à supprimer, dans la plus grande mesure possible, les effets secondaires associés principalement à la thérapie systémique. Naturellement, une thérapie topique constituerait une solution immédiate à ce problème si l'on était capable d'assurer le transport de la substance active dans la région de l'inflammation. Or, le succès d'une thérapie par application percutanée se heurte fréquemment, lorsqu'on utilise les substances actives de formule IIIa, au fait que l'on ne parvient que dans une mesure insuffisante à faire pénétrer la substance active en quantité efficace du point de vue thérapeutique au travers de la peau dans le tissu malade.

L'invention est basée sur la découverte  
surprenante que les composés de formule I se distinguent  
par d'excellentes propriétés de pénétration et de ré-

sorption percutanées.

En outre, les composés de formule I à utiliser conformément à l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques marquées.

5 L'activité anti-inflammatoire peut être mise en évidence par exemple par la nette diminution du gonflement de la patte du rat dans le modèle de l'œdème de la patte au kaolin, provoqué comme décrit dans Helv. Physiol. Acta 25, 156 (1967) sur des rats qu'on

10 traite par exemple à l'aide d'un gel contenant environ 0,5 à 5% de substance active, par massage sur la peau arrière rasée (cf. Arzneimittel-Forschung 27 (I), 1326 (1977)). En outre, l'activité anti-inflammatoire

15 topique de la substance active, par exemple sous forme d'un gel contenant environ 0,5 à 5% de substance active, peut être mise en évidence par l'inhibition d'une formation d'abcès provoquée chez les rats par injection sous-cutanée de carragheénine (cf. Arzneim. Forsch. 27 (I), 1236 (1977)).

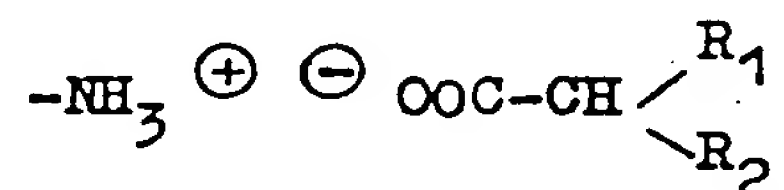
20 D'autre part, des essais effectués avec les composés de formule I selon le modèle du test de convulsions à la phényl-p-benzoquinone (mode opératoire J. Pharmacol. exp. Therap. 125, 237 (1959) à des doses d'environ 0,1 à 120 mg p.o. ont permis de mettre en

25 évidence une nette activité analgésique.

Les composés de formule I conviennent donc remarquablement à l'utilisation en tant qu'anti-inflammatoires percutanés et ils sont également utilisables comme analgésiques.

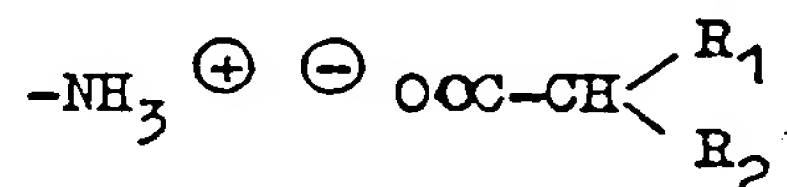
30 L'invention concerne en particulier des compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées en introduction,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres,

un groupe alkyle inférieur non substitué ou substitué par un groupe amino, un groupe de formule



- 5 ou un groupe hydroxy ou bien deux des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent ensemble un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons ou bien un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons et interrompu par un pont aza contenant éventuellement un groupe
- 10 pe alkyle inférieur ou un pont oxa ou thia, étant spécifié que l'un au moins des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  a une signification autre que l'hydrogène, ainsi que l'utilisation de ces composés en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

- 15 Il s'agit par exemple de compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations indiquées en introduction et  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène, un groupe
- 20 pe alkyle inférieur, aminoalkyle inférieur, alkyle inférieur substitué par un groupe de formule



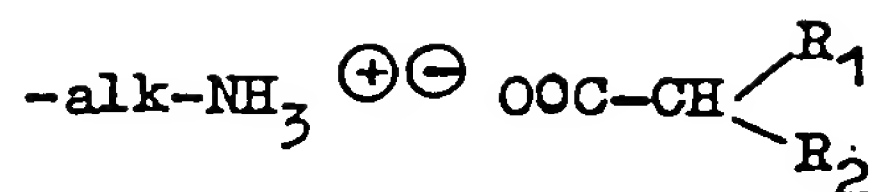
- 25 hydroxyalkyle inférieur, oligohydroxy-alkyle inférieur ou bien encore deux des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent ensemble un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons ou un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, interrompu par un pont aza portant
- 30 éventuellement un groupe alkyle inférieur à l'azote ou par un pont oxa ou thia.

L'invention concerne surtout des compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule



I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées en introduction et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple méthyle ou éthyle, ou un groupe hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple éthyle, un groupe hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle ou 2-hydroxypropyle, ou forment ensemble un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, par exemple 1,4-butylène ou 1,5-pentylène, un groupe aza- (portant éventuellement un groupe alkyle inférieur à l'azote) ou oxa- ou thia-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, par exemple 3-aza-, 3-oxa- ou 3-thia-1,5-pentylène, ou bien l'un des autres représente un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple méthyle, et le troisième un groupe oligo-hydroxyalkyle inférieur, par exemple le groupe 2,3,4,5,6-penta-hydroxy-1-hexyle dérivant de la D-glucamine, ou bien deux des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent des atomes d'hydrogène et l'autre un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple éthyle, un groupe hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, un groupe oligo-hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple tris-(hydroxyméthyl)-méthyle, un groupe aminoalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-aminoéthyle, ou encore un groupe de for-

mule



5 dans laquelle alk représente un groupe alkylène inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple éthylène, et l'utilisation de ces composés en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques pour l'usage topique.

10 L'invention concerne en premier lieu des compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIa,  $\text{X}_1$  représentant l'hydrogène,  $\text{X}_2$  un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-\text{X}_4$  et  $\text{X}_3$  formant une liaison avec  $\text{X}_4$ , et  $\text{R}_2$  représente le groupe

15 méthyle, ou bien encore  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $\text{X}_1$  est un groupe 2,6-dichloranilino,  $\text{X}_2$  et  $\text{X}_3$  représentent des atomes d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène, ou bien encore  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIb dans laquelle  $\text{X}_5$  est un

20 groupe méthyle,  $\text{X}$  représente la liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $\text{X}_7$  est un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}_{10}$ ,  $\text{X}_8$  forme une liaison avec  $\text{X}_{10}$ ,  $\text{Y}$  représente un atome d'azote et  $\text{X}_9$  un groupe p-chlorobenzoyl, et  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène,

25  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ayant les significations indiquées en dernier lieu, ainsi que l'utilisation de ces composés en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

30 L'invention concerne en tout premier lieu des compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations indiquées en dernier lieu et  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent des groupes hydroxyalkyles inférieurs

contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou bien l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes alkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple éthyle, des groupes hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou des groupes oxa-alkylènes inférieurs contenant de 4 à 7 chaînons, par exemple 3-oxa-1,5-pentylène, ainsi que l'utilisation de ces composés anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

L'invention concerne de préférence des compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $X_1$  est un groupe 2,6-dichloranilino et  $X_2$  et  $X_3$  représentent des atomes d'hydrogène,  $R_2$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées ci-dessus, ainsi que l'utilisation de ces composés en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

On apprécie tout spécialement les compositions pharmaceutiques topiques contenant un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées en dernier lieu et l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène, les autres des groupes alkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple éthyle, ou 3-oxa-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, par exemple 3-oxa-1,5-pentylène, ainsi que l'utilisation de ces composés en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

L'invention concerne notamment les compositions pharmaceutiques topiques décrites dans les exemples ci-après et l'utilisation de ces compositions en

tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques topiques.

L'invention concerne en outre un procédé pour préparer des compositions pharmaceutiques topiques.

- 5 Ce procédé se caractérise en ce que l'on mélange un composé parmi les composés de formule I mentionnés ci-dessus avec des produits auxiliaires et/ou additifs usuels pour l'usage topique.

- 10 L'invention comprend en outre de nouveaux composés de formule I ; ce sont les composés répondant à la formule I dans laquelle  $R_1$  représente un groupe de formule IIa ci-dessus,  $X_1$  représente l'hydrogène,  $X_2$  un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-X_4$ ,  $X_3$  et  $X_4$  représentent en commun une liaison,  $R_2$  représente un
- 15 groupe méthyle et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent des groupes éthyyles ou 2-hydroxyéthyles, ou bien l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes éthyyles, 2-hydroxyéthyle ou 3-oxa-1,5-pentylène, ou bien  $R_1$  représente un groupe de formule IIa dans la-
- 20 quelle  $X_1$  est un groupe 2,6-dichloranilino,  $X_2$  et  $X_3$  représentent des atomes d'hydrogène,  $R_2$  représente l'hydrogène et l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes éthyyles ou bien chacun des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe
- 25 2-hydroxyéthyle, ou bien encore  $R_1$  représente un groupe de formule IIb dans laquelle  $X_5$  est un groupe méthyle,  $X_6$  représente une liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $X_7$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-X_{10}$ ,  $X_8$  représente, en commun avec
- 30  $X_{10}$ , une liaison, Y représente un atome d'azote et  $X_9$  un groupe p-chlorobenzoyl,  $R_2$  représente l'hydrogène et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  des groupes hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou des groupes éthyyles, ou bien deux des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent des groupes

hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou des groupes éthyles, et l'autre l'hydrogène, ou bien l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou un groupe éthyle, et l'autre l'hydrogène, ou un isomère d'un tel composé, l'utilisation de ces composés, les compositions pharmaceutiques contenant ces composés et des procédés pour leur préparation.

L'invention concerne en outre en particulier, parmi les nouveaux composés de formule I, ceux pour lesquels  $R_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $X_1$  représente l'hydrogène,  $X_2$  un groupe de formule  $-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-\text{X}_4$ ,  $X_3$  représente, en commun avec  $X_4$ , une liaison,  $R_2$  représente le groupe méthyle et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  des groupes éthyles ou 2-hydroxyéthyles, ou bien l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes éthyles, 2-hydroxyéthyles ou 3-oxa-1,5-pentylène.

L'invention concerne en outre en particulier, parmi les nouveaux composés de formule I, ceux pour lesquels  $R_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $X_1$  est le groupe 2,6-dichloranilino,  $X_2$  et  $X_3$  représentent des atomes d'hydrogène,  $R_3$  représente l'hydrogène et l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes éthyles ou bien les symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent des groupes 2-hydroxyéthyles.

L'invention concerne d'autre part en particulier, parmi les nouveaux composés de formule I, ceux pour lesquels  $R_1$  représente un groupe de formule IIb dans laquelle  $X_5$  est un groupe méthyle,  $X_6$  représente une liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $X_7$  représente un groupe de formule

-CH=C(OCH<sub>3</sub>)-CH=CH-X<sub>10</sub>, X<sub>8</sub> représente, en commun avec X<sub>10</sub>, une liaison, Y est un atome d'azote et X<sub>9</sub> un groupe p-chlorobenzoyle, R<sub>2</sub> représente l'hydrogène et R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> des groupes hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou des groupes éthyliques, ou bien deux des symboles R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent des groupes hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou des groupes éthyliques, et l'autre représente l'hydrogène, ou bien l'un des symboles R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un groupe hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, par exemple 2-hydroxyéthyle, ou un groupe éthyle, et les autres des atomes d'hydrogène.

L'invention concerne notamment les composés nouveaux obtenus comme décrit dans les exemples ci-après ainsi que les procédés de préparation également décrits à cet endroit.

Selon le choix des produits de départ et les modes opératoires observés, les composés de formule I peuvent être obtenus à l'état d'un isomère possible ou d'un mélange de tels isomères, par exemple à l'état d'isomères optiques tels que des énantiomères ou des diastéréoisomères, ou à l'état d'isomères géométriques tels que les isomères cis-trans. Les isomères optiques sont à l'état d'antipodes purs et/ou à l'état de racémates. Les racémates ou mélanges d'isomères géométriques obtenus peuvent être résolus en les constituants purs par exploitation des différences de propriétés physicochimiques des composants. Ainsi par exemple, les racémates d'antipodes optiques peuvent être résolus en les antipodes correspondants par des techniques connues en soi, par exemple des techniques

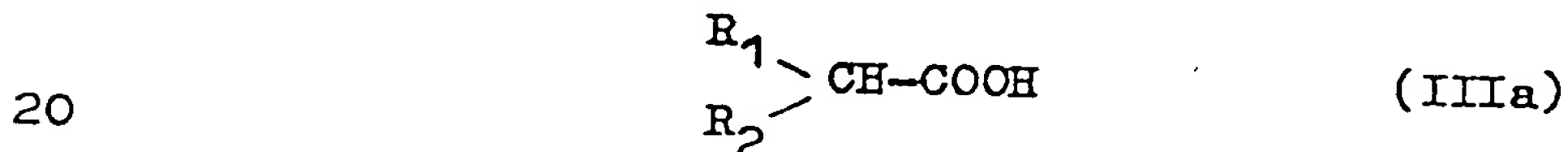


chromatographiques, par cristallisation fractionnée, à l'aide de microorganismes ou d'enzymes. En outre, on peut enrichir un mélange racémique en un antipode optique particulier par conversion de l'autre antipode. De préférence, on isole le plus actif des isomères en question. Les isomères des nouveaux composés de formule I constituent également un objet de l'invention.

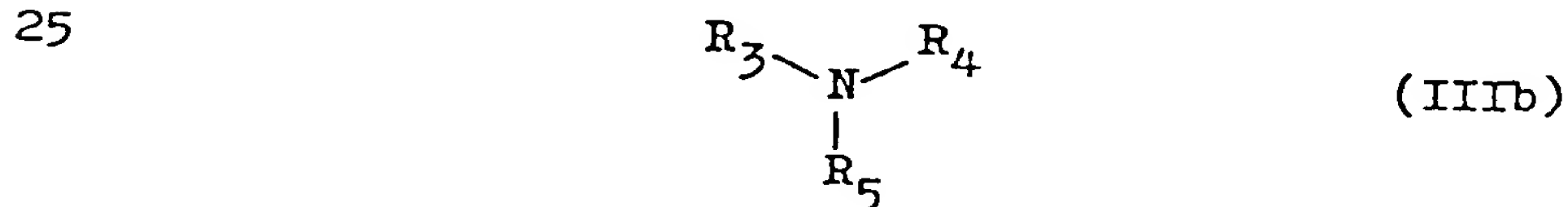
Les composés de formule I peuvent également être obtenus à l'état d'hydrates ou contenir à l'état occlus d'autres solvants utilisés pour la cristallisation.

L'invention concerne en outre des procédés pour préparer les nouveaux composés de formule I, lesquels peuvent être préparés par des procédés connus en soi.

Ainsi, une variante opératoire préférée se caractérise par exemple en ce que l'on fait réagir un acide organique carboxylique de formule



ou un sel de cet acide et d'une base, autre qu'un sel de formule I, avec une quantité au moins équimoléculaire de l'amine de formule



ou d'un sel de cette amine formé par addition avec un acide et, si on le désire, on convertit un composé de formule I ainsi obtenu en un autre composé de formule I et/ou on sépare un mélange d'isomères ainsi obtenu en les composants.

Le rapport molaire entre l'acide de formule

IIIa et l'amine de formule IIIb dépend de la nature du sel recherché et du nombre des groupes amino substitués dans le composé de formule IIIb.

5 Parmi les sels des amines de formule IIIb qu'on peut utiliser, on citera par exemple les halogénhydrates tels que les chlorhydrates.

10 La réaction entre les composés de formule IIIa et les composés de formule IIIb est effectuée avantageusement dans un solvant ou diluant inerte, si nécessaire en refroidissant ou en chauffant, par exemple dans un intervalle de température d'environ 0 à 100°C, de préférence à température ambiante, dans un récipient clos et/ou en atmosphère de gaz inerte, par exemple d'azote.

15 Parmi les solvants et diluants qui conviennent, on citera par exemple l'eau, des alcools tels que les alcanols inférieurs, par exemple le méthanol ou l'éthanol, des éthers comme les oxydes de di-(alkyle inférieur) par exemple l'oxyde de diéthyle, ou des  
20 éthers cycliques, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, les cétones comme les di-(alkyle inférieur)-cétones, par exemple l'acétone, des esters d'acides carboxyliques, par exemple les esters d'acides alcanofiques inférieurs, entre autres l'acétate d'éthyle, des  
25 amides comme les N,N-di-(alkyle inférieur)-amides, par exemple le N,N-diméthylformamide, des sulfoxydes comme les di-(alkyle inférieur)-sulfoxydes, par exemple le diméthylsulfoxyde, ou des mélanges de ces diluants et solvants.

30 Les composés de départ répondant aux formules IIIa et IIIb sont connus.

L'invention comprend également les modes de réalisation du procédé dans lesquels on prépare les composants de départ in situ ou dans lesquels on forme un



composant de départ dans les conditions de la réaction à partir d'un dérivé et/ou on utilise un composant de départ à l'état de mélange d'isomères ou d'isomère pur.

Les composés de départ de formule IIIa peuvent être formés par exemple dans les conditions de la réaction à partir des esters correspondants tels que les esters alkyliques inférieurs, par hydrolyse en présence d'une base telle qu'une amine comme la diéthylamine. Une amine de formule IIIb peut être mise en oeuvre par exemple à l'état de sel formé par addition avec un acide, par exemple à l'état d'halogénhydrate tel qu'un chlorhydrate, et libérée en présence d'une base telle qu'une amine.

Dans le procédé selon l'invention, on utilise de préférence les composants de départ qui conduisent à des composés particulièrement appréciés.

Les compositions pharmaceutiques topiques selon l'invention contiennent les composés actifs de formule I avec un additif ou produit auxiliaire acceptable pour l'usage pharmaceutique. La posologie quotidienne de la substance active dépend de l'âge et de l'état individuel ainsi que du mode d'application.

Parmi les compositions pharmaceutiques topiques, on citera en premier lieu les crèmes, pommades et gels mais également les pâtes, mousses, teintures et solutions contenant d'environ 0,5 à 5% de substance active.

Les crèmes ou lotions sont des émulsions huile-dans-l'eau contenant plus de 50% d'eau. Les bases huileuses utilisées sont principalement des alcools gras, par exemple l'alcool laurylique, l'alcool cétylique ou l'alcool stéarylique, des acides gras, par exemple l'acide palmitique ou l'acide stéarique, des cires liquides ou solides, par exemple du myristate d'isopro-

pyle, de la lanoline ou de la cire d'abeilles, et/ou des hydrocarbures, par exemple de la vaseline (petrolatum) ou de l'huile de paraffine. On utilise comme agents émulsionnants des substances tensio-actives possédant principalement des propriétés hydrophiles, par exemple des agents émulsionnants non ioniques tels que les esters d'acides gras et de polyols ou les adducts de l'oxyde d'éthylène sur acide gras, par exemple les esters de polyglycérol d'acide gras ou les esters d'acides gras et de sorbitanne polyoxyéthyléné (produit du commerce Tweens), des éthers polyoxyéthylénés d'alcools gras ou des esters polyoxyéthylénés d'acides gras, ou des agents émulsionnants ioniques tels que les sels de métaux alcalins des sulfates d'alcools gras, par exemple le laurylsulfate de sodium, le cétylsulfate de sodium ou le stéarylsulfate de sodium, qu'on utilise habituellement en présence d'alcools gras, par exemple d'alcool cétylique ou d'alcool stéarylique. Les additifs à la phase aqueuse sont entre autres des produits qui empêchent le séchage des crèmes, par exemple des polyols tels que le glycérol, le sorbitol, le propylène-glycol et/ou des polyéthylène-glycols, des préservateurs, des parfums, etc..

Les pommades ou lotions sont des émulsions eau-dans-l'huile contenant jusqu'à 70% mais de préférence d'environ 20 à 50% d'eau ou de phase aqueuse. La phase grasse consiste principalement en hydrocarbures tels que la vaseline, l'huile de paraffine et/ou la paraffine dure, contenant de préférence, pour améliorer la compatibilité avec l'eau, des composés hydroxylés appropriés tels que les alcools gras ou leurs esters, par exemple l'alcool cétylique ou les alcools de lanoline ou la lanoline elle-même. Les agents émulsionnants sont des substances lipophiles telles que les esters de sorbitanne et d'acide gras (produits du com-

merce Spans), par exemple l'oléate de sorbitanne et/ou l'iso-stéarate de sorbitanne. Les additifs à la phase aqueuse sont entre des agents humectants tels que des polyols, par exemple le glycérol, le propylène-glycol, le sorbitol et/ou un polyéthylène-glycol, et des préservateurs, des parfums, etc...

Les micro-émulsions sont des systèmes isotropes dont la base consiste en les quatre composants suivants : l'eau, un agent émulsionnant, par exemple un agent tensio-actif tel que le produit du commerce Emulgin, un lipide, par exemple une huile non polaire comme l'huile de paraffine, et un alcool portant un groupe lipophile, par exemple le 2-octyldodécanol. Si on le désire, on peut ajouter d'autres additifs à ces micro-émulsions.

Les pommades grasses sont anhydres et contiennent en particulier comme bases des hydrocarbures tels que la paraffine, la vaseline et/ou des huiles de paraffine, des matières grasses d'origine naturelle ou de synthèse partielle, par exemple le triglycéride des acides gras de coco ou de préférence des huiles hydrogénées, par exemple de l'huile d'arachide ou de ricin hydrogénée, ainsi que des esters partiels de la glycérine et d'acides gras, par exemple le mono- et le di-stéarate du glycérol, avec par exemple les alcools gras, agents émulsionnants et/ou additifs mentionnés en référence aux pommades et qui accroissent la capacité d'absorption de l'eau.

Parmi les gels, on distingue les gels aqueux, les gels anhydres ou les gels à faible teneur en humidité, qui consistent en matières gonflables gélifiantes. On citera en premier lieu des hydrogels transparents à base de macromolécules minérales ou organiques. Les composants minéraux macromoléculaires possédant des

des propriétés gélifiantes sont principalement des silicates aqueux tels que des aluminosilicates, par exemple la bentonite, des aluminosilicates de magnésium, par exemple le produit du commerce Veegum ou des silices colloïdales, par exemple le produit du commerce Aerosil. Les substances organiques macromoléculaires sont par exemple des macromolécules naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques. Les polymères naturels et synthétiques dérivent par exemple de polysaccharides contenant les motifs d'hydrates de carbone les plus variés, par exemple les celluloses, les amidons, la gomme adragante, la gomme arabique, l'agar-agar, la gélatine, l'acide alginique et ses sels, par exemple l'alginate de sodium, et leurs dérivés tels que les alkylcelluloses inférieures, par exemple les méthyl- ou éthyl-celluloses, les carboxy- et hydroxy-alkylcelluloses inférieures, par exemple les carboxyméthyl- et le hydroxyéthyl-celluloses. Les motifs des macromolécules synthétiques gélifiantes sont par exemple des composés aliphatiques insaturés substitués tels que l'alcool vinylique, la vinylpyrrolidine, l'acide acrylique ou méthacrylique. Comme exemples de tels polymères, on citera des dérivés de l'alcool polyvinylique comme le produit du commerce Polyviol, des vinylpyrrolidines comme le produit du commerce Kollidon, des polyacrylates et polyméthacrylates tels que les produits du commerce Rohagit S ou Eudispert. On peut ajouter aux gels des additifs usuels tels que des préservateurs ou des parfums.

Les pâtes sont des crèmes et pommades contenant des constituants pulvérulents qui absorbent les sécrétions, par exemple des oxydes métalliques tels que l'oxyde de titane et l'oxyde de zinc, ou encore du talc et/ou des aluminosilicates qui ont pour fonction de fixer l'humidité ou les sécrétions.

Les mousses sont administrées par exemple au moyen de récipients sous pression et consistent en émulsions liquides huile-dans-l'eau présentées sous la forme aérosol, avec des propulseurs qui consistent en hydrocarbures halogénés tels que des chlorofluoroalcanes inférieurs, par exemple le dichlorodifluorométhane et le dichlorotétrafluoréthane. La phase huileuse consiste entre autres en hydrocarbures, par exemple huiles de paraffine, en alcools gras, par exemple alcool cétylique, en esters d'acides gras, par exemple myristate d'isopropyle et/ou en autres cires. Comme agents émulsionnants, on utilise entre autres des mélanges d'agents émulsionnants, possédant des propriétés principalement hydrophiles, par exemple les esters d'acides gras et de sorbitanne polyoxyéthylénés (produit du commerce Tweens) et des agents émulsionnants possédant des propriétés principalement lipophiles, comme les esters d'acides gras et de sorbitanne (produits du commerce Spans). Par ailleurs, on peut trouver dans ces produits les additifs usuels tels que les conservateurs, etc..

Les teintures et solutions sont dans la plupart des cas à base d'éthanol avec éventuellement addition d'eau ; elles contiennent entre autres des polyalcools, par exemple la glycérine, des glycols, et/ou un polyéthylène-glycol, en tant que produits hydratants, amoindrissant l'évaporation, et des surgraissants tels que des esters d'acides gras et de polyéthylène-glycols inférieurs, c'est-à-dire des substances lipophiles solubles dans le mélange aqueux et qui sont destinées à remplacer les substances grasses extraites de la peau par l'éthanol ; lorsque c'est nécessaire, on peut ajouter à ces teintures et solutions d'autres produits auxiliaires et additifs.

Les compositions pharmaceutiques topiques sont préparées de manière connue en soi, par exemple

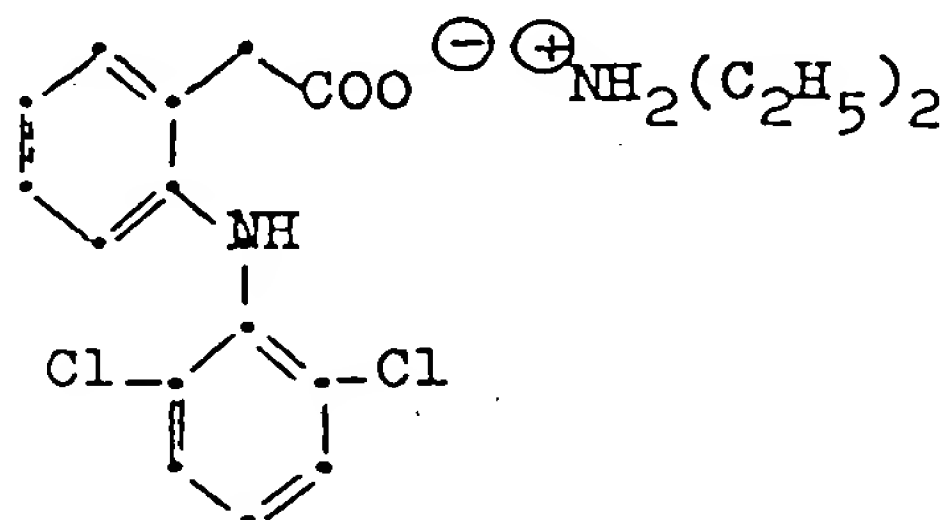
par dissolution ou mise en suspension de la substance active dans la base ou une partie de la base lorsque c'est nécessaire. Lorsque la substance active doit être administrée à l'état de solution, elle est en général dissoute dans l'une des deux phases avant formation de l'émulsion ; lorsque la substance active doit être mise à l'état de suspension, on la mélange avec une partie de la base après formation de l'émulsion puis on ajoute le reste de la composition.

L'invention comprend également l'utilisation des nouveaux composés de formule I en tant qu'agents anti-inflammatoires et/ou analgésiques utilisables par administration percutanée, de préférence à l'état de compositions pharmaceutiques correspondantes.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter ; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendent en poids sauf mention contraire.

- EXEMPLE 1 -

A une solution de 2 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 40 ml d'éther, on ajoute 2 ml de diéthylamine. On chauffe la solution 10 mn au reflux, on refroidit et on concentre sous vide ; le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de di-éthylammonium cristallise. On sépare les cristaux incolores par filtration (ils fondent à 110-115°C avec décomposition) et on les sèche à température ambiante sous haut vide.





On obtient de manière analogue, partant de la diéthylamine et de l'acide 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propionique le 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propionate de diéthylammonium fondant à 72-85°C avec décomposition, et partant de la diéthylamine et de l'acide 1-(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolyl-acétique, le 1-(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolyl-acétate de diéthylammonium fondant à 98-125°C avec décomposition.

10

- EXEMPLE 2 -

A une solution de 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous forte agitation, en 10 mn, 4,53 g de tris-(hydroxyméthyl)-méthylamine en solution dans 10 ml d'eau. Il précipite immédiatement un sel. On agite encore 1/2 heure à température ambiante puis on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. On dissout le résidu cristallisé blanc dans un litre d'un mélange acétone/eau, 1:1, à 50°C environ. On concentre la solution chaude à l'évaporateur rotatif jusqu'à ce que les premiers cristaux apparaissent. On laisse ensuite cristalliser à 0°C. On essore les cristaux floconneux blancs et on les sèche sous haut vide. Le 2-(2,6-dichloranilino)-phényl-acétate de tris-(Hydroxyméthyl)-méthylammonium ainsi obtenu fond à 202-204°C.

20

25

- EXEMPLE 3 -

A une solution de 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous forte agitation, en 10 mn, 5,52 g de triéthanolamine en solution dans 30 ml d'acétate d'éthy-

30

le. Il précipite immédiatement un sel. On ajoute encore 1/2 heure environ à température ambiante et on élimine le solvant à l'évaporateur totatif. On redissout le résidu cristallisé blanc dans une petite quantité d'éthanol chaud et on fait cristalliser à 0°C. On essore les cristaux blancs et on les sèche sous haut vide. Le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de triéthanolammonium fond à 137-138°C.

10

- EXEMPLE 4 -

A une solution de 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous forte agitation, en 10 mn, 3,89 g de diéthanolamine en suspension dans 30 ml d'acétate d'éthyle. Le sel formé précipite immédiatement. On agite encore 1/2 heure à température ambiante et on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. On redissout le résidu cristallisé jaunâtre dans une petite quantité d'éthanol bouillant. On laisse la solution reposer à 0°C : le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthanolammonium cristallise ; il fond à 130-132°C.

- EXEMPLE 5 -

25

A une solution de 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, en 10 mn, sous forte agitation, 3,22 g de morpholine dans 30 ml d'acétate d'éthyle. 10 mn environ après l'addition de la morpholine, il précipite un sel. On agite encore 1 heure à température ambiante et on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. On redissout le résidu cristallisé blanc dans l'éthanol

30



bouillant. Le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de morpholinium cristallise à 0°C ; il fond à 162-165°C.

On obtient de manière analogue en partant de la morpholine et respectivement de l'acide 2-(6-méthoxy-2-naphtyl)-propionique et de l'acide  $\angle 1$ -(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolyl]-acétique le  $\angle 2$ -(6-méthoxy-2-naphtyl)-propionate de morpholinium et le  $\angle 1$ -(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolyl]-acétate de morpholinium.

10

- EXEMPLE 6 -

A une solution de 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous forte agitation, en 5 mn, 4,93 g de diisopropanolamine dans 30 ml d'acétate d'éthyle. Au bout d'un court moment, il précipite un sel. On agite encore 1 heure et on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif ; on redissout le résidu cristallisé blanc dans un peu d'éthanol bouillant. On laisse reposer la solution à 0°C ; le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diisopropanolammonium cristallise ; il fond à 165-170°C.

15

20

- EXEMPLE 7 -

25

On agite pendant une nuit à température ambiante, en atmosphère d'azote, une suspension de 6,64 g de N-méthyl-D-glucamine dans 100 ml d'éthanol avec 10 g d'acide 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétique dans 230 ml d'acétate d'éthyle. Au bout de 2 heures il précipite des fins cristaux blancs. On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif et on redissout le

30

résidu blanc collant dans un peu d'eau chaude. On laisse la solution claire refroidir lentement à 0°C et on laisse reposer une nuit à 0°C. On obtient une masse huileuse, semi-cristalline, qu'on filtre pendant 2 jours sur un filtre en étoffe et Celite. On sèche le gâteau pendant une semaine à 60°C/100 mm Hg puis on le broie. Le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de N-méthyl-D-glucammonium fond à 127-130°C.

- EXEMPLE 8 -

On prépare de la manière suivante une pommade contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

15	propylène-glycol	10-44%
	polyalkylène-glycol à haut poids moléculaire	10%
	huile de paraffine épaisse	12%
	vaseline blanche	22%
	cire microcristalline	7%
20	glycérine	0-34%
	Parabens	0,2%
	substance active	5%

On dissout la substance active dans un mélange de glycérol et de propylène-glycol et on fond ensemble les autres composants. On émulsionne ensuite la solution de substance active dans la phase grasse. Après agitation à froid, on ajoute si on le désire un parfum (0,1%).

On obtient de manière analogue une pommade contenant 0,5 ou 2% de la substance active.

- EXEMPLE 9 -

On prépare de la manière suivante un hydro-

gel transparent contenant 5% de 2-(2,6 dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	5%
5	propylène-glycol	10-20%
	isopropanol	20%
	hydroxypropyl-méthylcellulose	2%
	eau	complément à 100%

10 On fait gonfler l'hydroxypropyl-méthylcellulose dans l'eau. On dissout par ailleurs la substance active dans un mélange de l'isopropanol et du propylène-glycol. On mélange ensuite la solution de la substance active dans le dérivé cellulosique gonflé ; si on le désire, on ajoute des parfums (0,1%).

15 On obtient de manière analogue un gel contenant 0,5 ou 2% de la substance active.

- EXEMPLE 10 -

20 On prépare de la manière suivante un hydrogel transparent contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	5%
	propylène-glycol	20%
25	isopropanol	20%
	polymère de l'acide acrylique	2%
	triéthanolamine	3%
	eau	complément à 100%

30 On disperse le polymère de l'acide acrylique dans l'eau et on neutralise par la triéthanolamine. On dissout par ailleurs la substance active dans un

mélange de l'isopropanol et du propylène-glycol. On mélange ensuite la solution de substance active avec le gel en ajoutant si on le désire un parfum (0,1%).

- EXEMPLE 11 -

- 5 On prépare de la manière suivante une micro-émulsion transparente contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	5%
10	alcool cétostéarylique	27%
	ester de polyol d'acide gras	15%
	glycérine	4%
	complément à 100%	

- 15 On chauffe l'alcool cétostéarylique et l'ester de polyol d'acide gras à 95°C et on dissout la substance active dans le mélange. On ajoute le mélange de l'eau et de la glycérine chauffé au préalable à 95°C et, si on le désire, un conservateur (0,2%). La
- 20 micro-émulsion obtenue est refroidie sous agitation et éventuellement additionnée d'un parfum (0,1%).

On obtient de manière analogue des micro-émulsions transparentes contenant respectivement 0,5% et 2% de la substance active.

- EXEMPLE 12 -

- 25 On prépare de la manière suivante une lotion contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium

Composition :

	substance active	5%
30	mono- et di-glycérides d'acides gras saturés supérieurs contenant du stéarate de potassium	8%

	éther polyoxyéthyléné de l'alcool céto-	
	stéarylique	2%
	oléate de décyle	5%
	propylène-glycol	20%
5	Parabens	0,2%
	eau déminéralisée	complément à 100%

On dissout la substance active et les Parabens dans l'eau et le propylène-glycol. On ajoute ensuite l'éther polyoxyéthyléné de l'alcool céto-

10 stéarylique. On fond par ailleurs l'oléate de décyle et les glycérides d'acides gras contenant du stéarate de potassium et on émulsionne la masse dans la phase aqueuse. On agite la lotion jusqu'à refroidissement et le cas échéant on ajoute des parfums (0,1%).

15

- EXEMPLE 13 -

On prépare de la manière suivante une solution contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

20	substance active	5%
	ester d'acide gras et de sorbitanne	
	polyoxyéthyléné	10%
	éthanol	20%
	triglycéride liquide	65%

25

On dissout la substance active dans l'éthanol et l'ester d'acide gras et de sorbitanne polyoxyéthyléné dans le triglycéride liquide. On mélange les deux solutions. Si on le désire, on ajoute des parfums (0,1%).

30

On obtient de manière analogue des solutions contenant respectivement 0,5 et 2% de la substance

active.

- EXEMPLE 14 -

On prépare de la manière suivante une pommade contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	5%
	mono- et di-glycérides d'acides gras supérieurs saturés contenant du	
10	stéarate de potassium	17%
	oléate de décyle	5%
	propylène-glycol	20%
	eau déminéralisée	complément à 100%

On dissout la substance active dans le propylène-glycol et l'eau. On fond les mono- et di-glycérides d'acides gras saturés supérieurs contenant le stéarate de potassium avec l'oléate de décyle. On ajoute ensuite la phase aqueuse à la phase grasse en émulsionnant et, si on le désire, on ajoute des parfums (0,1%).

On obtient de manière analogue une crème contenant 0,5% ou 2% de la substance active.

- EXEMPLE 15 -

On prépare de la manière suivante une pommade contenant 5% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	5%
30	propylène-glycol	12%

vaseline blanche	28%
cire microcristalline	2%
ester de sorbitanne d'acide gras	25%
eau déminéralisée	complément à 100%

5 On dissout la substance active dans le propylène-glycol et l'eau. On fond ensemble les constituants gras : vaseline, cire et ester de sorbitanne d'acide gras. On émulsionne ensuite la solution de substance active dans la phase grasse et si on le désire, on ajoute des parfums (0,1%).

10 On obtient de manière analogue une pommade contenant 0,5 ou 2% de la substance active.

- EXEMPLE 16 -

15 On prépare de la manière suivante une lotion contenant 2% de 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diéthylammonium :

Composition

	substance active	2%
20	polyalkylène-glycol à haut poids moléculaire	14%
	triglycéride liquide	5%
	huile de paraffine épaisse	13%
	ester de glycérol et de sorbitanne d'acides gras	10%
25	eau déminéralisée	complément à 100%

30 On dissout la substance active dans le polyalkylène-glycol et l'eau. On fond ensemble le triglycéride, l'huile de paraffine et l'ester de sorbitanne et de glycérol d'acides gras. On émulsionne ensuite la phase aqueuse dans la phase grasse. Si on le désire, on ajoute des parfums (0,1%).

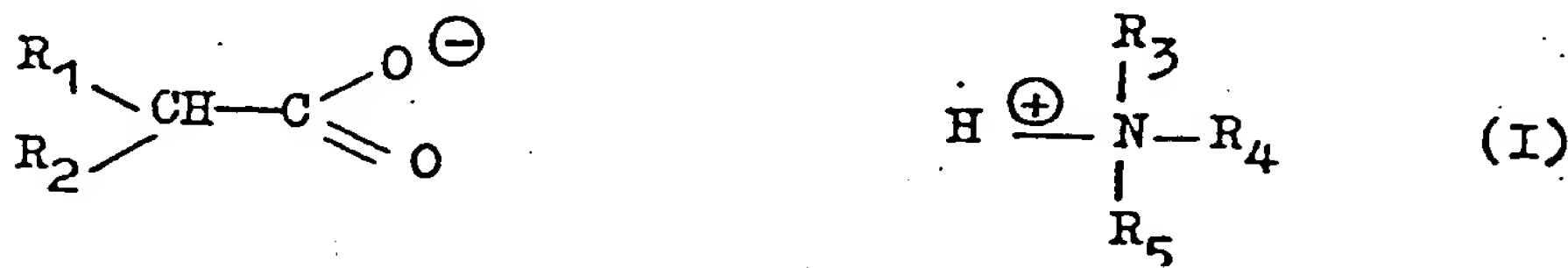
On obtient de manière analogue une lotion contenant 0,5% de la substance active.

En opérant comme décrit dans les exemples 8 à 16, on obtient des pommades, des crèmes, des gels, des micro-émulsions, des lotions et des solutions  
5 contenant 0,5%, 2% ou 5% des composés énumérés dans les Exemples 1 à 7.



REVENDICATIONS

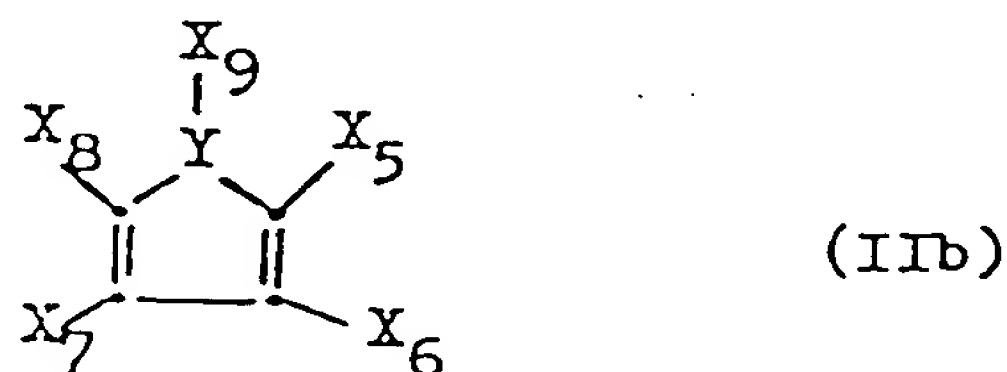
- 1) Compositions pharmaceutiques topiques, utilisables notamment en tant qu'anti-inflammatoires et/ou analgésiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent en tant que substances actives des composés répondant à la formule



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe de formule

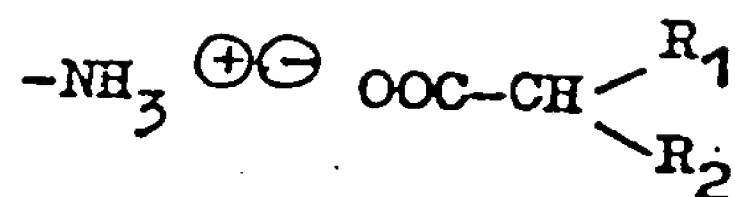


- dans laquelle  $X_1$  et  $X_2$  représentent des atomes d'hydrogène et  $X_3$  un groupe isobutyle ou bien  $X_1$  et  $X_3$  représentent des atomes d'hydrogène et  $X_2$  un groupe benzoyle ou bien  $X_1$  représente l'hydrogène,  $X_2$  le chlore et  $X_3$  un groupe 3-pyrroline-1-yle, ou bien  $X_1$  représente l'hydrogène,  $X_2$  un groupe de formule  $-CH=CH-C(OCH_3)-CH-X_4$  et  $X_3$  et  $X_4$  représentent, ensemble, une liaison, et  $R_2$  représente dans tous les cas un groupe méthyle, ou bien  $X_2$  et  $X_3$  représentent des atomes d'hydrogène et  $X_1$  un groupe 2,6-dichloranilino et  $R_2$  représente l'hydrogène, ou bien encore  $R_1$  représente un groupe de formule



dans laquelle  $X_5$  représente la liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $X_6$  et  $X_7$  représentent des atomes d'hydrogène,  $X_8$  représente un groupe p-méthylbenzoyl, Y un atome d'azote et  $X_9$  un groupe méthyle, ou bien encore  $X_5$  représente un groupe méthyle,  $X_6$  représente une liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $X_7$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}-X_{10}$ ,  $X_8$  et  $X_{10}$  représentent, ensemble, une liaison, Y représente un atome d'azote et  $X_9$  un groupe p-chlorobenzoyl, ou bien encore  $X_5$  représente un groupe méthyle,  $X_6$  représente la liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $X_7$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{F})-\text{CH}=\text{CH}-X_{11}$ ,  $X_8$  et  $X_{11}$  représentent, ensemble, une liaison, Y représente un atome de carbone et  $X_9$  un groupe (p-méthane-sulfinyl-phényl)-méthylène,  $R_2$  représente dans tous les cas un atome d'hydrogène, et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène, un reste aliphatique ou bien deux des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble, un reste aliphatique divalent non substitué ou substitué ou interrompu par des ponts, oxa ou thia, étant spécifié que l'un au moins des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  a une signification autre que l'hydrogène, le cas échéant à l'état d'un isomère, avec les produits auxiliaires et/ou additifs usuels pour l'usage topique.

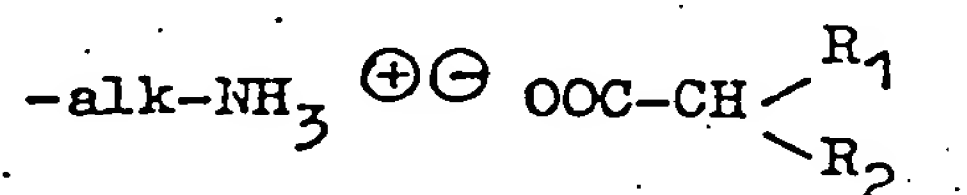
2) Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées dans la revendication 1,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur non substitué ou substitué par un groupe amino, un groupe de formule



ou un groupe hydroxy ou bien deux des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons ou bien un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons interrompu par un pont aza portant éventuellement un substituant alkyle inférieur, ou oxa ou thia, étant spécifié que l'un au moins des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  a une signification autre que l'hydrogène, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

3) Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations indiquées dans la revendication 1 et  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus tel que méthyle ou éthyle, ou hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus ou bien l'un des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représente l'hydrogène et les autres, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus ou, ensemble, un groupe alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, un groupe aza- (éventuellement substitué à l'azote par un groupe alkyle inférieur) ou oxa- ou thia-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons ou bien l'un des autres est un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus et le troisième un groupe oligo-hydroxyalkyle inférieur, ou bien deux des symboles  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent l'hy-

drogène et l'autre un groupe alkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, oligo-hydroxyalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, aminoalkyle inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus ou un groupe de formule



10 dans laquelle alk représente un groupe alkylène inférieur contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

4) Compositions selon la revendication 1,

15 caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $\text{X}_1$  représente l'hydrogène,  $\text{X}_2$  un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-\text{X}_4$  et  $\text{X}_3$  et  $\text{X}_4$  représentent, ensemble, une liaison, et  $\text{R}_2$  représente un groupe méthyle, ou bien  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $\text{X}_1$  représente un groupe 2,6-dichloranilino,  $\text{X}_2$  et  $\text{X}_3$  représentent l'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène, ou bien  $\text{R}_1$  représente un groupe de formule IIb dans laquelle  $\text{X}_5$  représente un groupe méthyle,  $\text{X}_6$  représente la liaison commune avec le groupe méthine de la formule I,  $\text{X}_7$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}_1$ ,  $\text{X}_8$  et  $\text{X}_{10}$  forment ensemble une liaison, Y représente un atome d'azote et  $\text{X}_9$  un groupe p-chlorobenzoyl, et  $\text{R}_2$  l'hydrogène,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ayant les significations indiquées dans la revendication 3, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

20

25

30

5) Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées dans la revendication 4 et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent des groupes hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, ou bien l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes alkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus, hydroxyalkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus ou oxa-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

6) Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un groupe de formule IIa dans laquelle  $X_1$  représente le groupe 2,6-dichloranilino et  $X_2$  et  $X_3$  des atomes d'hydrogène,  $R_2$  représentant l'hydrogène et  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ayant les significations indiquées dans la revendication 1, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

7) Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations indiquées dans la revendication 6, l'un des symboles  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représente l'hydrogène et les autres des groupes alkyles inférieurs contenant jusqu'à 4 atomes de carbone inclus ou bien un groupe 3-oxa-alkylène inférieur contenant de 4 à 7 chaînons, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.

8) Compositions pharmaceutiques applicables par

8 - Voie topique selon la revendication 1 comprenant le [2-(6-méthoxy-2-naphtyl)]-propionate de diéthylammonium.

9 - Composition pharmaceutique applicable par voie topique selon la revendication 1 comprenant le [1-(p-chloro-  
5 benzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolyl]-acétate de diéthylammonium.

10 - Composition pharmaceutique applicable par voie topique selon la revendication 1 comprenant le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de tris-(hydroxy-  
10 méthyl)-méthyl-ammonium.

11 - Composition pharmaceutique applicable par voie topique selon la revendication 1 comprenant le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de diisopropanolammonium.

15 12 - Composition pharmaceutique applicable par voie topique selon la revendication 1 comprenant le 2-(2,6-dichloranilino)-phénylacétate de N-méthyl-D-glucammonium.

20 13 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisées en ce qu'elles contiennent d'environ 0,5 à 5% en poids de la substance active, avec les produits auxiliaires et additifs pharmaceutiques usuels.

25 14 - Procédé de préparation des compositions pharmaceutiques topiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on mélange un composé de formule I selon la revendication 1, éventuellement à l'état d'un isomère, avec les produits auxiliaires et additifs usuels pour l'usage topique.